

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

N° 328

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Colette, Marie, Françoise LOPEZ-MOINIER

Née le 6 Janvier 1927 à Ismailia (Egypte)

présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA GALACTOSEMIE
LE " DIABETE GALACTOSIQUE "

Président : Monsieur LACOMME (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir-Delavigne
PARIS-VI

1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:-

Année 1957

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Colette, Marie, Françoise, LOPEZ-MOINIER

Née le 6 janvier 1927 à Ismaïlia (Egypte)

--:-

Présentée et soutenue publiquement
le

--:-

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE

LA GALACTOSEMIE.

LE "DIABETE GALACTOSIQUE"

--:-

Président : Monsieur LACOMME (Professeur)

--:-

D.P. TAIB

8, rue Casimir Delavigne

PARIS

1957.

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER E., OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM
Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux Sports)	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale, sociale	BERNARD J.
Carcinologie	N.
Chimie Médicale	JAYLE
Cliniques Chirur.	{ Hôtel-Dieu BROCC
	{ Broussais G.d'ALLAINES
	{ Salpêtrière MOULONGUET
	{ Cochin QUENU
Clinique chirurgicale répara- trice et orthopédique	{ MERLE d'AU- BIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique chirurgicale infan- tile et d'orthopédie	FEVRE
Clinique chir. pleuro-pulmon.	MONOD
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique de neuro-chirurgie	{ PETIT-
	{ DUTAILLIS
Clinique de Puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées) et syphilitiques	DEGOS
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER
Clinique des maladies du systè- me nerveux	ALAJOUANINE

Clinique des maladies des enf.	DEBRE
Clinique des maladies infect.	MOLLARET
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO BARIETY J. BESANÇON MOREAU de GENNES
Cliniques Médicales	DEBRAY
Clinique méd. hydro-climat. thér.	PASTEUR V.-R.
Clinique médicale propédeutique	LANTUEJOUL VARANGOT LACOMME
Cliniques obstétricales	VELTER
Clinique ophtalmologique	AUBIN
Clinique oto-rhino-laryngologique	HEUYER
Clinique psychiatrique infantile	COSTE
Clinique rhumatologique	DECHAUME
Clinique stomatologique	FEY
Clinique urologique	GIROUD
Embryologie	LAMY
Génétique	SOULIE
Histoire de la Méd. et de la Chir.	VERNE
Histologie	CATHALA
Hygiène et Clinique lère Enfance	JOANNON
Hygiène et Méd. Préventive	DESOILLE
Médecine du Travail	PIEDELIEVRE
Médecine légale	GALLIARD
Parasitologie et hist. nat. méd.	MENEGAUX
Pathologie chirurgicale	LAVIER
Pathologie exotique	LENEGRE
Path. expérimentale et comparée	MERKLEN
Path. Hum. et Immun. exp.	DECOURT
Pathologie médicale	GARCIN
Path. et Thérapeut. générales	Julien MARIE
Pédiatrie sociale	HAZARD
Pharmacologie et matière méd.	DOGNON
Physico-chimie méd. (ch. t. pers)	BINET
Physiologie	STROHL
Physique médicale	RICHET
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	DESGREZ
Radiologie médicale	PATEL
Technique chirurgicale	TURPIN
Thérapeutique	SENEQUE
Thérapeutique chirurgicale	LEMAIRE
Thérapeutique médicale	

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	(CABROL	Pat. Chir.	(DUBOST
	(DEBEYRE		(FAUREL
	(DELMAS		(FLABEAU
	(OLIVIER G.		(GERMAIN
Ana. Path.	(Melle GAU-		(GOSSET
	(THIER V.		(LAURENCE
	(BUSSER		(LORTAT-JACOB
	(GOUYGOU		(MATHEY
Bactériologie	(CHRISTOL		(OLIVIER (Cl)
	(NEVOT		(POILLEUX
Biol. méd.	(BOURLIERE		(THOMERET
Chimie méd.	(ETTORI	Pat. expé-	(VERNE (J M)
	(POLONOVSKI J	riment.	(MAURICE
Dermato-syphil.	(DUPERRAT		(LOEPER
Embryologie	(TUCHMANN		(BOUVIER
	(BULLIARD		(BOUDIN
Histologie	(COUJARD		(BRICAIRE
	(N...		(BRISSAUD
Hydrologie	(CORNET		(CASTAIGNE
Hygiène	(BOYER		(CONTE
	(DEPARIS		(DEROT
Mal. infect.	(BASTIN		(DOMART
Médecine)	(DEROBERTE	Pat. méd.	(LAMOTTE
légale et)	(GAULTIER		(LAROCHÉ
du Trav.)	(HADENGUE		(MACREZ
Neurochir.	(DAVID		(MILLIEZ
Neurologie	(LHERMITTE		(PEQUIGNOT
	(GRASSET		(PERRAULT
	(LE LORIER		(RAMBERT
	(LEPAGE		(ROYER
Obstétrique	(MERGER		(THIEFFRY
	(MORIN		(TURIAT
	(RAVINA		(WOLFRAMM
	(ROBEY		(JOSEPH
Ophtalmo-)	(BREGEAT	Pédiatrie	(POLONOVSKI Cl.
logie)	(DESVIGNES		(MOZZICONACCI
Orthopédie	(JUDET		(Melle LEVY
Oto-rhino-)	(AUBRY	Pharmacol.	(CHEYMOL
laryngo.)	(MADURO		(BARGEON
Parasito.	(BRUMPT		(DEJOURS
Parasito.col.	(CHABAUD	Physiol.	(PARROT
	(ABOULKER		(DJOURNO
Pat. chir.	(BARCAT	Physique	(GOUGEROT
	(BAUMANN	médicale	(KREIS
	(CAUCHOIX	Pneum. phthis.	

	MM.		MM.
Psychiatrie	{ BARUK	Stomato	{ CHAPUT Mme
	PICHOT		CERNEA
Psych. infant.	MICHAUX	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESCAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
	{ AMELINE	Urologie	{ COUVELAIRE
	HUGUIER		BROUET
	LEGER		DREYFUS
Clinique chir.	PADOVANI		FAUVERT
	ROUX	Clinique m.	HAGUENAU
	RUDLER		HAMBURGER
	SICARD		KOURILSKY
Clinique } { ECALLE			MARCHAL
obstét. } { MAYER			{ SOULIE
Clinique } { OFFRET			
ophtal } { RENARD			

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
Melles DUMAITRE
Bibliothécaires. LE NOIR
METIN
QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

A mes Grands Parents,

A mes Parents,

Qui, par leur dévouement et
leur abnégation m'ont per-
mis de poursuivre cette
carrière.

Qu'ils soient remerciés et
trouvent ici l'expression
de ma profonde et respec-
tueuse reconnaissance.

A mon collaborateur et ami, mon mari,
qui depuis de longues années
m'apporte son aide et son
soutien.

Que cette thèse soit un
chaînon de plus à notre
travail en commun.

A mes Beaux-Parents,

A mes Beaux-Frères,

A mes Amis.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur LACOMME

Professeur de Clinique Obstétricale
à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette
thèse.

Qu'il trouve ici l'ex-
pression de notre
respectueuse reconnais-
sance.

A mes Maîtres de la Faculté Française
de Médecine de Beyrouth.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
de Marseille.

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DE LA GALACTOSEMIE.
LE "DIABETE GALACTOSIQUE."

— ◊ —

INTRODUCTION

— : —

La mortalité infantile, et plus particulièrement néo-natale, demeure élevée malgré tous les moyens mis en oeuvre actuellement, tant dans les derniers moments de la vie intra-utérine que dans la période extra-utérine. Cependant, il semble que de plus en plus, on s'attache actuellement à lutter contre des causes jusqu'ici assez méconnues de mortalité néonatale. En effet, les anomalies, les lésions organiques, occupaient le premier plan de la pathologie du nouveau-né.

Actuellement, semble-t-il, c'est vers les troubles fonctionnels que se tourne surtout l'attention. Ceci est d'autant plus intéressant qu'autant l'on peut se trouver désarmé devant une lésion organique grave, faisant obstacle au développement normal de l'enfant, autant, en cas de trouble fonctionnel, on peut souvent opposer des mesures palliatives efficaces qui permettent de franchir une période délicate et de la surmonter victorieusement.

Ce sont ces réflexions qui nous sont venues à l'esprit en prenant connaissance d'observations publiées ces dernières

années, un nombre d'ailleurs fort restreint, et concernant un syndrome appelé GALACTOSEMIE, ou encore diabète galactosique, galactosurie chronique, galactémie chronique.

Il s'agit d'un syndrome caractérisé cliniquement par un retard du développement, par de l'hépatomégalie, de l'albuminurie et de la galactosurie. Dans certains cas enfin, une complication oculaire peut se produire si l'on n'a pas corrigé assez précocement le trouble métabolique : la cataracte.

Il ne s'agit pas d'une découverte récente, puisque la première description du syndrome remonte à 1908, avec le travail de REUSS.

Depuis, quelques cas ont été rapportés à l'étranger, et aussi, récemment, en France, en particulier par R. CLEMENT et ses collaborateurs.

En réalité, l'affection ne doit pas revêtir le caractère exceptionnel que le petit nombre de cas rapportés semblerait lui conférer ; mais il s'agit plutôt, semble-t-il, d'un état pathologique qui doit être souvent méconnu. C'est une affection métabolique du nourrisson, dominée par un trouble du métabolisme du galactose, et qui a pour conséquence directe et immédiate la non-assimilation du lait, avec chute pondérale rapidement inquiétante, et dont le diagnostic étiologique est souvent erroné.

"Il est indispensable", écrivait tout dernièrement Robert CLEMENT, "que tous les médecins, spécialement les accoucheurs

et les pédiatres, connaissent l'existence de l'affection, et les éléments diagnostiques, car non reconnue, la galactosémie aboutit infailliblement à la mort en un délai plus ou moins long. Si le diagnostic est posé trop tard, la cataracte double est devenue irréversible, et l'on peut espérer que l'arriération mentale observée chez nombre d'enfants qui ont survécu ne se développerait pas si la maladie était reconnue et traitée précocement avant que le trouble métabolique ait engendré des lésions irréversibles."

Les auteurs anglo-saxons, et en particulier COX, définissent la galactosémie comme "une erreur congénitale de métabolisme", puisque les enfants qui en sont frappés sont incapables, dès la naissance, de métaboliser le galactose, dérivé du lactose du lait ; celui-ci s'accumule dans le sang, donne lieu à la galactosémie, la galactosurie, l'hépatomégalie, souvent de l'ictère, et généralement une mort précoce. La sanction est donc une alimentation sans galactose, c'est-à-dire sans lait.

On a parlé de diabète galactosique ; aussi avons-nous pensé qu'il serait intéressant de suivre, chez les diabétiques - et chez les normaux - le métabolisme du glucose et d'en comparer les anomalies avec celles du métabolisme du galactose chez les petits malades qui nous occupent.

o°:

Nous avons donc adopté le plan suivant, qui prévoit deux parties pour notre travail :

- dans la première partie, nous envisagerons les aspects biocliniques du diabète galactosique, en résumant la plupart des observations que nous avons pu rassembler et consulter :

- dans une seconde partie, c'est à la physiopathologie du syndrome que nous nous consacrerons, en replaçant les faits observés dans le cadre plus vaste des troubles du métabolisme glucidique chez les diabétiques.

-:-

Première Partie

—:—

ETUDE BIOCLINIQUE

—:—

Le terme de diabète galactosique est injustifié du point de vue physiopathologique, et une récente étude de M. BERNHEIM, R. FRANCOIS et Mme RUITTON UGLIENGO, en replaçant le syndrome qui nous occupe dans la classe des "mélituries non diabétiques" chez l'enfant, l'a parfaitement bien défini du point de vue bioclinique.

Les auteurs lyonnais appliquent le terme de méliturie à tous les états pathologiques infantiles comportant la présence dans les urines d'un sucre, quelle que soit sa nature. Il existe donc des mélituries diabétiques, et des mélituries non diabétiques. Ces dernières représentent un groupe d'affections disparates :

- la fructosémie,
- la pentosurie,
- la manchoeptulosurie,
- la maltosurie,
- la saccharosurie,
- la lactosurie,

le diabète rénal,
enfin, la galactosémie, qui seule retiendra ici notre attention.

Ces divers états ont en commun la présence, dans les urines du petit malade, d'un sucre, l'absence de signes de diabète, enfin leur nature congénitale, et même héréditaire.

La méléturie peut résulter de mécanismes divers :

- la non-transformation, au niveau du foie, de certains sucres qui seront excrétés par le rein, faute d'un mécanisme de réabsorption : tel est le cas de la fructosurie, de la galactosurie ;

- l'apparition par le jeu d'enzymes supplémentaires anormaux, de certains sucres habituellement absents dans l'organisme : telle la pentosurie ;

- enfin, l'absence ou l'insuffisance du mécanisme de réabsorption tubulaire du glucose : c'est le diabète rénal.

En ce qui concerne la galactosémie, dite diabète galactosique, l'affection est donc caractérisée par une inaptitude plus ou moins complète de l'organisme à métaboliser le galactose. Le fait est particulièrement grave puisqu'il s'agit de nourrissons dont l'aliment essentiel est précisément le lait. Les recherches récentes ont montré qu'il s'agissait d'une affection héréditaire génotypique se traduisant dès les premiers jours de la vie par des vomissements, de la diarrhée, un ictère, de l'hépatomégalie, l'arrêt de la croissance. Ce tableau se complète

rapidement par l'apparition de troubles nerveux, et d'une cataracte bilatérale. Les examens biologiques révèlent l'existence de galactosurie, de galactosémie, et d'anomalies quantitatives et qualitatives de l'aminocidurie. L'évolution spontanée est le plus souvent fatale dans les premiers jours de la vie ; la suppression du lait a par contre une influence favorable. Le foie diminue de volume, la cataracte lamellaire peut régresser si le traitement a été mis en oeuvre assez précocement ; mais parmi les enfants qui survivent, on compte de nombreux débiles mentaux.

LANGEWISH et BIGLER ont replacé la galactosémie dans le cadre plus vaste des troubles du métabolisme glycogénique chez le nourrisson, en étudiant de tels tableaux pathologiques chez cinq enfants entre sept semaines et dix neuf mois. Dans deux cas, il s'agissait de polycorie hépatique, dans deux cas, de dépôts glycogéniques avec manifestations cardiaques prédominantes, et dans un cas de galactosémie.

Chez les enfants atteints de polycorie glycogénique hépatique, les signes cliniques et biologiques consistaient en une volumineuse hépatomégalie, en apparition rapide d'hypoglycémie et de cétonurie dès restriction alimentaire, et absence de réponse de la courbe glycémique à l'injection d'adrénaline sous-cutanée. Une biopsie pratiquée chez l'un de ces petits malades a établi la présence de quantités anormalement élevées de glycogène dans le foie. Dans un cas, un traitement par ACTH a fait disparaître l'hypoglycémie et la cétonurie aussi longtemps que l'hormone a été administrée.

Chez les deux enfants porteurs de dépôts glycogéniques cardiaques, il existait une énorme cardiomégalie ; ce type d'affection est inéluctablement fatal, et les deux malades succombèrent. La vérification anatomique montra de gros dépôts de glycogène au niveau du coeur, du foie, des reins. Un ECG pris chez l'un des enfants donna une inversion de l'onde T et un intervalle ST anormalement abaissé dans toutes les dérivations.

Le dernier enfant présentait un diabète galactosique avec hépatomégalie massive, abdomen saillant ; il existait de l'albuminurie et de la méliturie à chaque analyse. Cet enfant était porteur d'une cataracte nucléaire bilatérale. Le sucre urinaire a été déterminé comme étant du galactose. La courbe de tolérance au glucose était élevée et prolongée, par suite d'une galactosémie élevée. La mise à un régime alimentaire dépourvu de lactose permit un gain pondéral continu, avec état général excellent, et légère diminution des dimensions de la cataracte.

Les états pathologiques offerts par ces cinq enfants sont donc différents ; ils ont cependant en commun des signes de troubles congénitaux du métabolisme glycogénique, dont la pathogénie exacte demeure obscure. On admet actuellement qu'il s'agit d'un trouble dans la conversion enzymatique du glucose ou du galactose en glycogène, et le retour du sucre en glucose. Des systèmes enzymatiques différents semblent en cause selon les divers états considérés.

Voyons maintenant quelques observations de galactosémie. En 1954, J.N. COX et R.J. PUGH dénombraient 25 cas vérifiés publiés dans la littérature en un demi-siècle. Eux-mêmes en apportaient six exemples. Ces auteurs ont défini la maladie comme une incapacité à la naissance à métaboliser le galactose, qui s'accumule dans le sang, provoque l'hypertrophie hépatique, l'ictère, l'aminocacidurie, et la mort rapide, les survivants étant des déficients mentaux et atteints de cataracte. La maladie, selon eux, est probablement due à une absence d'enzymes spécifiques impliqués dans le métabolisme du galactose. Si le traitement est institué précocement, l'enfant peut être sauvé et avoir un développement ultérieur normal.

Trois des cas de COX et PUGH se sont produits dans la même famille, et deux cas dans une autre. Cette incidence familiale a été notée dans d'autres observations. Aux méthodes purement chimiques, les auteurs britanniques préfèrent, pour la détection du galactose dans l'urine, la chromatographie sur papier.

La maladie semble rare ; elle doit cependant être soupçonnée chez les enfants plus âgés présentant un retard mental associé à une cataracte ou à une hépatopathie. Si l'enfant n'est plus à un régime lacté, la galactosurie peut devenir minime, intermittente ; dans ce cas, il faut faire une épreuve de tolérance au galactose. Les cas dans lesquels le diagnostic a été porté dans les premières semaines de la vie (ce qui fut le cas dans les observations de COX) ont été traités par l'exclusion de l'alimentation

de lactose et galactose, autrement dit par l'emploi d'aliments dépourvus de lactose mais ayant un aspect lacté, c'est-à-dire recourant aux préparations commerciales dont nous disposons actuellement, à base de caséine, huile d'arachide et de cacahuète, sucrose, eau. Le beurre doit être rayé du régime, car il contient de petites quantités de lactose. Les préparations commerciales doivent être complétées avec des vitamines, du potassium, du sodium et du fer, dont elles ne contiennent pas de quantités suffisantes. Les préparations de soja sont contre-indiquées, car elles contiennent des hydrates de carbone et du galactose.

Malheureusement, quel que soit le soin apporté à cette exclusion de toute trace de lactose, le régime en apporte toujours plus ou moins de traces, ce qui limite les succès thérapeutiques du traitement diététique. COX n'a eu que trois bons résultats sur six, et trois décès. Encore que l'un des survivants après avoir été très amélioré, n'en présentait pas moins une cataracte bilatérale ; les deux autres eurent une rechute ultérieure qui les emporta en quelques semaines. Les résultats sont en définitive plus que médiocres, avec une seule survie sur six, et encore cet enfant sauvé n'a pas évité la cataracte bilatérale. L'avis de COX et PUGH est que s'ils avaient pu voir ces enfants plus précocement, et s'ils avaient pu exclure avec plus de rigueur toute trace de lactose de leur régime alimentaire, ils auraient obtenu plus de survies.

ARTHURTON et MEADE ont, également en

1954, rapporté un cas de galactosémie, traité par un régime synthétique sans lactose mis en oeuvre à l'âge de quatre semaines. L'enfant a survécu, mais sans éviter la cataracte bilatérale et le retard mental. Ce "succès" est donc plus que limité.

COX a complété ses premières observations en montrant le caractère familial de la maladie, puisque trois enfants atteints de galactosémie appartenaient à la même famille. Le premier mourut à l'âge de deux mois, le second à l'âge de 39 jours, seul le troisième survécut, mais à dix-huit mois, il présentait un âge mental de six mois. C'est à ce moment seulement que l'on institua un régime sans lactose, qui permit à l'enfant un rapide développement physique et mental. Le poids doubla entre 18 et 30 mois.

Les trois autres cas de galactosémie appartenaient à deux familles différentes ; tous succombèrent. Chaque fois l'enfant est né en apparence absolument normal, mais ne tète pas. Il y a bientôt de la déshydratation, mais on peut aussi noter des oedèmes, de l'ascite. Le signe le plus constant a été l'hépatomégalie. La galactosémie est établie par le test, sur les urines, avec des réactifs de Benedict. La maladie doit être soupçonnée chaque fois que l'on se trouve en présence d'ictère, d'hépatomégalie et d'antécédents familiaux, ou, chez l'enfant plus grand, devant une arriération mentale associée à la cataracte ou à une atteinte hépatique. Sans traitement, l'évolution est obligatoirement fatale, et la déficience mentale est de règle. Chez les nourrissons qui

succombent à la galactosémie, on constate de l'oedème cérébral, rénal et des autres viscères, mais surtout des lésions hépatiques très caractéristiques. Le foie des enfants qui survivent moins de deux mois présente, selon les constatations de COX, de la nécrose du parenchyme, à des degrés variables, des altérations graisseuses, une désorganisation de la cellule hépatique ; chez les enfants plus âgés on trouve surtout une fibrose diffuse et une légère infiltration graisseuse. Des lésions hépatiques graves semblent se constituer dès le début de la vie, sans doute au cours de la première semaine. C'est de l'intensité de ces lésions que dépend le pronostic vital.

..c°o

DENYS, MALBRAIN et EGGERMONT ont récemment rapporté un cas de galactosémie diagnostiqué à la naissance et étudié pendant six mois. Les études métaboliques faites à cette occasion ont montré une perturbation de la glycorégulation, une hyperaminoacidurie et une hypokaliémie. Ces troubles ont disparu sous l'action d'un régime dépourvu de lactose.

KOMROWER a rapporté en 1952 deux observations de galactosémie dans lesquelles il a étudié l'amino-acidurie :

- il s'agissait de deux enfants atteints de galactosémie, avec un taux anormalement élevé d'amino-acides mis en évidence par la chromatographie urinaire. Les résultats fournis par cette dernière ne ressemblent pas à ceux obtenus dans les cas de lésions hépatiques graves. Ils

présentent, par contre, une certaine analogie avec ceux que donne la chromatographie urinaire dans le syndrome de Debré-Fanconi.

Le tableau, une fois de plus, a été intimement lié à l'absorption de lait : un régime sans lait ou sans lactose l'a fait disparaître, et il est réapparu lorsque le lait ou le galactose ont été à nouveau introduits dans le régime alimentaire.

L'étude des deux cas de KOMROWER a montré que l'élimination rénale d'acides apparaît lorsque le niveau sanguin du galactose est élevé, et lorsque le galactose est excrété par l'urine. Il semble donc que cette élimination rénale est due soit à une dysfonction tubulaire, soit à une "compétition" entre le galactose et les amino-acides pour la réabsorption au niveau des tubes.

Dans un autre cas, KOMROWER a porté le diagnostic de galactosémie au quatorzième jour de la vie de son petit malade et l'a suivi pendant un an .

°°°

Le cas rapporté par JEUNE, CHARRAT et LOAEC concerne un petit garçon d'un mois, qui avait été ictérique entre le troisième et le dixième jour de la vie ; actuellement, à l'âge d'un mois, on constate des troubles dyspeptiques, des oedèmes des membres inférieurs, un ballonnement abdominal, un gros foie, une cataracte. Les examens révèlent la présence de sucre réducteur dans les urines, à un taux

élevé : 33 g par litre. Il existe en outre des signes urinaires de néphrite. L'hyperglycémie est à 3,10 g. La chromatographie enfin permet d'affirmer que le sucre urinaire est du galactose. Elle met aussi en évidence une importante amino-acidurie. On institue un régime sans lait à base de farine de soja, ce qui fait disparaître la galactosémie et les signes de néphrite. Mais apparaît une dyspepsie grave, intercurrente, d'origine indéterminée, rebelle au traitement et qui devait entraîner la mort de l'enfant.

°°°

BRAY, ISAAC et WATKINS ont réuni en 1952, quatorze cas publiés de galactosémie caractérisée et indubitable, et onze cas moins typiques. Ces auteurs ont insisté sur la nécessité d'un diagnostic précoce, seul capable d'agir efficacement avant que les lésions ne deviennent irréversibles ; malheureusement, ce diagnostic peut être malaisé par suite de la difficulté à identifier la substance réductrice qui existe parfois dans les urines en petites quantités, et de façon intermittente.

BRAY et ses collaborateurs ont observé trois cas de galactosémie, deux certains, le troisième probable, chez une petite fille de sept ans, qui présentait une cataracte bilatérale, une hypertrophie du foie, une intolérance galactosée, La chromatographie a été très utile pour porter le diagnostic. Dans le second cas de ces auteurs, l'importance de la chromatographie dans le diagnostic a été

bien démontrée ; car dès que la maladie a été reconnue, le régime alimentaire sans lactose a entraîné une amélioration considérable.

°°°

GOLDSTEIN et ENNIS ont observé une galactosémie caractérisée chez un nourrisson de deux mois et demi dont le poids et la taille étaient nettement insuffisants. Il existait en outre des troubles gastro-intestinaux avec un foie très augmenté de volume, de la galactosurie, de l'albuminurie, de l'anémie, et une cataracte double. La suppression du galactose du régime amena une amélioration et la disparition des symptômes, sauf l'hépatomégalie.

La glycémie provoquée montra une bonne tolérance pour le glucose et l'épreuve au galactose une élévation importante du taux de celui-ci dans le sang.

°°°

La toute récente observation de R. CLEMENT et collaborateurs est très complète et mérite toute notre attention.

Un petit garçon est vu à l'âge de 34 jours, pour méningite : fièvre, anorexie, chute pondérale, fontanelle bombée ; la numération globulaire donne 23.400 leucocytes dont 49 p. 100 polynucléaires neutrophiles ; la ponction lombaire montre un liquide un peu trouble, avec 153 éléments au cm³, surtout des lymphocytes, et 1,80 g d'albumine ; il est cependant stérile. La méningite guérit sous l'action

d'un traitement antibiotique associant les sulfamides, la pénicilline, la streptomycine, la chloromycétine.

Dans les anamnétiques familiaux, on trouve des parents bien portants, à S.S. normal, Rh positifs, et sept frères et soeurs entre 23 et 3 ans, bien portants. Mais un garçon est décédé au sixième jour, ictérique foncé, ne buvant pas, de poids de naissance élevé (4 kg 500). Le diagnostic avait été ictère hémolytique.

Dans le cas présent, un ictère est apparu au quatrième jour, persistant au 15ème jour, avec selles colorées, urines foncées, riches en pigments biliaires ; le foie est volumineux, sans ascite. La chute pondérale est importante. L'enfant est hospitalisé ; déjà, on a éliminé différents diagnostics, agénésie ou malformations des voies biliaires, incompatibilité sanguine entre la mère et l'enfant, ictère hémolytique d'autre nature, ictère infectieux ou syphilitique. On a discuté d'une cirrhose congénitale, d'une tumeur mais le taux de prothrombine à 26 p. 100 rend périlleuse une biopsie du foie. En fait, l'épisode méningitique doit être considéré comme une complication intercurrente, et il reste à définir la nature de l'état actuel, nettement pathologique.

Les signes biologiques, albuminurie à 1 g, urée sanguine à 0,45 g, thymol 50 U. Vernes, n'apportent pas d'explication. Mais l'hépatomégalie, les signes de cirrhose et de dénutrition, orientent vers l'hypothèse d'une galactosémie bientôt vérifiée par la présence dans les urines

d'un sucre réducteur dextrogyre qui se révèle être le galactose. La glycémie a été de 2,15 g , 3 g, 2,80 g à trois dosages effectués en six jours. Malheureusement la chromatographie sur papier des acides aminés n'a pas donné de résultats utilisables. L'examen oculaire est négatif.

Le diagnostic demande à être confirmé par l'épreuve thérapeutique, immédiatement instituée : le régime alimentaire exclut toute trace de lactose. Immédiatement, en quarante huit heures, les urines se montrent sans sucre ni albumine, la glycémie tombe à 0,75 g ; l'urée descend à 0,30 g.

Il se produit alors un épisode d'oedèmes généralisés, accompagnant une otite suppurée, traitée par paracentèse. Ces oedèmes obéissent au régime, régressant lorsque le volume de la ration est diminué par augmentation des protides et acides aminés. Une farine composée réussit à équilibrer l'enfant, dont le poids reste par moments stationnaire par insuffisance calorique (ration lipidique trop faible). Le lait synthétique, contenant tous les éléments sauf le lactose, entraîne des vomissements. On réussit à assurer une progression pondérale régulière avec régression lente de l'hépatosplénomégalie, qui persiste, modérée, à l'âge de cinq mois. Le développement psychomoteur se fait normalement, et il n'y a pas de lésions oculaires. A l'âge de huit mois, il n'existe plus de galactosurie, et le galactose est absent du sang. Cependant l'épreuve de lactose donne une flèche hypergalactosémique très supérieure à la normale, sans galactosurie.

À un an, l'enfant est bien portant et normal.

Il s'agissait donc bien ici de diabète galactosique, dont le diagnostic a été basé sur la galactosurie élevée, l'élévation des sucres sanguins, la mauvaise tolérance au lait maternel, la chute pondérale, l'hépatosplénomégalie, la réponse à la suppression du lactose dans l'alimentation, l'épreuve de tolérance au galactose. Le traitement a été appliqué précocement, ce qui rend compte de l'absence de cataracte lamellaire. Le pronostic psychomoteur de cet enfant paraît favorable. Dans les antécédents familiaux, on relève une mort néonatale par ictère hémolytique, probablement en fait par galactosémie méconnue.

Cette notion familiale doit être retenue, car la transmission récessive de cette affection héréditaire génotypique est établie. Dans les familles d'enfants atteints de galactosémie, HOLZEL et KOMROWER ont trouvé des diminutions de la tolérance au galactose ; dans un cas, chez qui les parents étaient cousins, deux enfants sur quatre avaient succombé à la galactosémie.

Dans le cas de R. CLEMENT, les premières manifestations ont été très précoces, pendant les premiers jours de la vie, cela d'autant plus que l'enfant était nourri au sein. Le lait de femme est en effet deux fois plus riche en lactose que le lait de vache. L'intolérance au lait maternel est donc plus précoce et plus intense que lorsqu'un enfant est nourri par un régime artificiel. En l'absence de traitement, l'évolution se

fait vers la mort en quelques semaines ou quelques mois, selon la gravité du trouble métabolique. La mort survient généralement dans un tableau de cachexie et de cirrhose ; au contraire, si le régime est dépourvu de lactose, on assiste à une amélioration clinique et biologique quasi-instantanée, en ce qui concerne la galactosémie au premier chef ; l'hépatomégalie, l'insuffisance fonctionnelle du foie, régressent plus lentement. Quant à la cataracte lamellaire, elle régresse très progressivement, tandis que la forme nucléaire est définitive et irréversible. Il faut intervenir chirurgicalement.

R. CLEMENT admet que dans 50 pour 100 des cas, la tolérance au lactose finit par s'améliorer à longue échéance chez les sujets que le régime a autorisés à survivre.

Deuxième Partie

-:-

ETUDE PHYSIOPATHOLOGIQUE

-:-

Préciser le mécanisme physiopathologique qui préside à l'apparition et à l'établissement du syndrome de galactosémie, c'est en préciser la pathogénie.

Or, celle-ci demeure des plus obscures, tout en posant des problèmes extrêmement intéressants. C'est dire que notre étude physiopathologique sera forcément brève, et ne comportera que quelques données concernant le métabolisme du galactose d'une part, le rappel de quelques notions plus générales concernant les troubles du métabolisme du glucose, d'autre part.

°°°

LANG a établi un schéma du métabolisme du galactose, que les autres auteurs n'acceptent qu'avec des réserves en attendant de plus amples confirmations.

Pour LANG, le galactose est, dans les

conditions normales, phosphorylé en galactose-6-phosphate ;

Par l'intervention d'une galactophosphomutase, il est alors transformé en galactose-1-phosphate.

Ici intervient le co-enzyme, l'uridine diphosphate-glucose, dont la présence permet la transformation du galactose-1-phosphate en glucose sous l'influence d'un enzyme, la galactowaldenase.

Toujours pour LANG, l'intervention de ce dernier enzyme est décisive dans l'utilisation du galactose ; et selon qu'il est ou non qualitativement et quantitativement normal, le métabolisme du galactose se fera ou ne se fera pas ; autrement dit, la galactosémie, ou diabète galactosique, apparaîtra ou non, le syndrome relevant uniquement de la non-assimilation du galactose.

Cependant, il n'existe pas qu'un seul stigmate biologique dans l'affection qui nous occupe, et si celle-ci est bien en effet dominée par une galactosémie et une galactosurie, l'élimination urinaire d'acides aminés est assez constante pour pouvoir être considérée comme appartenant au syndrome. Et il reste à en expliquer le mécanisme d'apparition.

Dans l'urine des petits malades atteints de diabète galactosique, en effet, on constate dans les urines une élévation du taux non seulement des acides aminés habituels, mais encore d'acides aminés nouveaux, non présents dans l'urine des sujets exempts de galactosémie. Aucune explication satisfaisante n'a jusqu'ici

pu être donnée à cette amino-acidurie inhabituelle. Chez les enfants atteints du syndrome étudié, l'amino-acidurie apparaît ou réapparaît dès l'absorption du lactose, pour diminuer ou disparaître si le lactose est supprimé de la ration alimentaire. Cette amino-acidurie appartient donc bien à la galactosémie et relève du même mécanisme qu'elle.

On a invoqué la possibilité d'une atteinte légère du filtre rénal, qui rendrait compte à la fois de l'acidosurie, de l'albuminurie minime généralement constatée, et aussi d'une certaine élévation de l'urée sanguine, généralement signalée dans les observations publiées.

Tous ces signes urinaires s'estompent lorsque le lactose est supprimé du régime alimentaire de l'enfant.

Il est évident que l'élévation du taux du galactose dans le sang ne peut laisser le rein indifférent. Dans un cas de galactosémie, le malade de FLEURY a présenté une alcalose urinaire élevée par élimination d'acides organiques avec ammoniurie élevée, et lithiase rénale, tous ces symptômes réalisant un véritable syndrome de Lightwood-Albright. Mais il est difficile de préciser dans ce cas particulier si l'atteinte rénale était secondaire à la galactosémie, ou si elle relevait d'un autre trouble métabolique congénital associé au trouble congénital du métabolisme du galactose.

Une chose est bien établie : le diabète galactosique paraît bien relever d'une inaptitude du foie à transformer le lactose ; celui-ci doit donc être excrété

par le rein, faute d'un mécanisme de réabsorption. Cette absence de métabolisation du galactose, qui chez l'adulte aurait sans doute déjà des conséquences néfastes, devient dramatique chez le nourrisson, précisément soumis, dans les conditions normales, à un régime lacté, c'est-à-dire riche en galactose. On sait qu'en pédiatrie, on a tendance, devant des troubles du développement, à donner à l'enfant du lait de femme : celui-ci par sa richesse particulière en lactose, va encore aggraver la situation. On voit donc l'extrême importance du dépistage précoce du syndrome, et de l'établissement d'une alimentation totalement dépourvue de lactose.

°°°

A priori, le terme de diabète galactosique nous avait rebuté, puisqu'il ne s'agit pas ici de diabète dans le sens insulínique du terme. Il y a simplement non-utilisation, donc accumulation, du galactose. Cependant, le mécanisme qui préside à cette non utilisation et à cette accumulation, rappelle assez bien celui qui se produit chez le diabétique, cette fois pour le glucose. On s'est demandé si, en particulier, le glucose cellulaire était augmenté chez le diabétique. Car classiquement il est admis que le métabolisme intra-cellulaire est normal chez ce malade en dehors des états d'acidose, et même si le diabétique n'est pas insulíné. L'hyperglycémie homologue de la galactosémie, traduit une adaptation à la difficulté de passage du glucose libre dans la chaîne métabolique intracellulaire, et non pas comme la traduction d'un défaut

d'utilisation de ce métabolite essentiel (LESTRADET). Par ailleurs, il est admis que le taux du glucose intracellulaire est anormalement élevé chez le diabétique. L'affirmation faite en regard, il faut le reconnaître, d'un nombre très restreint de recherches centrées sur ce point. Pour affirmer que la teneur cellulaire en glucose est élevée chez le diabétique, il faudrait tout d'abord établir son taux chez le normal. Les calculs sont rendus difficiles par des inconnues. Par exemple, le glucose est-il uniquement extracellulaire ou bien est-il une substance librement diffusible, comme l'urée ? On a admis qu'à une glycémie élevée correspondait un taux élevé de glucose intracellulaire, cette "hyperglycystie" étant en grande partie responsable des complications qui surviennent chez le diabétique. Les récentes recherches de LESTRADET semblent prouver que chez le normal comme chez le diabétique, l'espace de distribution du glucose est identique à l'espace extracellulaire. Il n'y aurait donc pas de glucose libre à l'intérieur de la cellule musculaire, le glucose libre occupant uniquement le milieu extracellulaire. Ainsi conçu, le diabète n'est plus un trouble du métabolisme glucidique intracellulaire, mais seulement une difficulté de passage du glucose à l'intérieur de la cellule. Cette difficulté est compensée par l'organisme, par le maintien d'une concentration élevée de glucose dans les milieux extracellulaires.

Nous nous garderons bien de transposer ces faits au galactose et au syndrome du diabète galactosique. Mais, actuellement, nous sommes en pleine obscurité, nous

contentant d'admettre qu'il s'agit "d'une incapacité de l'organisme, du foie, à métaboliser le galactose", d'où persistance de ce corps en l'état où il est ingéré, accumulation dans le sang, dans le foie et les viscères, excrétion élevée urinaire, mais insuffisante pour éviter cette polycorie voisine, sans doute dans sa nature, de celle du syndrome de Debré, si la forme du glucide non métabolisé et accumulé diffère.

Il est bien évident que la seule arme dont nous disposons actuellement, la suppression du galactose du régime, n'est pas un traitement en soi, mais un palliatif difficile à appliquer, et qui par ailleurs compromet l'équilibre et le développement de l'enfant. Il faudrait pouvoir pénétrer plus avant dans le mécanisme du métabolisme normal du galactose, afin de préciser à quel niveau la succession des faits s'arrête. Car une fois la lumière faite à ce sujet, on pourra certainement trouver le moyen soit d'aider au métabolisme du galactose dans l'organisme, soit réaliser une forme assimilable du glucide qui cessera alors de devenir mortel pour l'organisme infantile.

CONCLUSIONS

— : —

I.- La morbidité et la mortalité néonatales et infantiles sont l'objet de recherches étendues, car la proportion des décès survenus dans les premières semaines de la vie reste encore élevée malgré tant de progrès réalisés. Il semble qu'actuellement, l'attention se concentre surtout non plus tant sur les lésions organiques, bien étudiées, que sur les troubles fonctionnels, d'autant plus intéressants que d'une part, ils sont souvent difficiles à diagnostiquer, et d'autre part, laissés à eux-mêmes risquent d'entraîner des dégâts irréversibles. Il faut donc les dépister et les traiter précocement.

II.- Parmi ces troubles fonctionnels congénitaux, la galactosémie, ou diabète galactosique, cependant connue depuis bientôt un demi-siècle, n'a attiré l'attention que ces dernières années. L'affection n'est sans doute pas aussi exceptionnelle que tendrait à le prouver le petit nombre d'observations publiées ; mais elle doit être souvent méconnue.

III.- Le nouveau-né ne se développe pas, présente de l'ictère, une hépatomégalie considérable, parfois des oedèmes ; si l'évolution est suffisamment prolongée, apparaissent une cataracte bilatérale, un retard psychomoteur, une débilité mentale. En l'absence de traitement, l'enfant succombe assez rapidement, généralement sous un diagnostic erroné.

IV.- En réalité, il s'agit d'une inaptitude congénitale et héréditaire à métaboliser le galactose, qui précisément est des plus abondants dans le lait, surtout maternel, et à l'accumuler tel quel : d'où galactosémie, galactosurie, avec élimination urinaire accrue d'acides ; hépatomégalie, cachexie et mort rapide. Si le lactose est précocement soustrait du régime alimentaire, l'enfant va pouvoir se développer normalement, tout en conservant une courbe anormale dans l'épreuve du galactose. L'avenir nous montrera comment se comportent les survivants de l'affection, une fois parvenus à l'âge adulte.

- : -

Vu :
Le Président :
signé : LACOMME

Vu :
Le Doyen :
signé : BINET

Vu et Perm. d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

W.M. ARTHURTON, B.W. MEADE

Galactosemia

Brit. Med. Journ. II p. 618 1954

H. BERGER

Die Pathogenese der Galaktosämie

Annales Paed. CLXXXIII p. 339-341

déc. 1954

P.T. BRAY, R.J. ISAAC, A.G. WATKINS

Galactosémie

Arch. Dis. Childhood XXVII p. 341-

347 août 1952

M. BERNHEIM, R. FRANCOIS, Mme RUITTON-
UGLIENGO

Les mélituries non diabétiques chez
l'enfant

XVème Congrès Péd. Langue Franç. Mar-
seille 25 mai 1955 C.R. p. 503-539

R. CLEMENT

Galactosémie. Diabète galactosémique

Feuilletts du Prat. p. 721 avril 1955

R. CLEMENT, A. COMBES-HAMELLE, B. SAADA

Diabète galactosique

Presse Méd. LXIV p. 1467-1468 8

sept. 1956

P.J.N. COX, R.J. PUGH

Galactosémie

Brit. Med. Journ. II p. 613-618

11 sept. 1954

R. DEBRE, J.C. DREYFUS

Galactosurie du nourrisson

Journ. Péd. Enf. Mal. Paris 1953

L. de GENNES, S. BONFILS, G. DELTOUR

Intérêt du dosage simultané de la
glycémie et de la pyruvicémie au
cours de l'épreuve de tolérance au
glucose

Presse Méd. LIX p. 497-499 14 avril
1951

P. DENYS, H. MALBRAIN, E. EGGERMONT

Observations concernant un cas de
galactosémie

VIème Journ. et Inf. Prématuré

Nouveau-Né Paris 18 oct 1955

M. FLEURY

La galactosémie

Journ. de Génét. Hum. IV p. 1-6 1955

P. FOURNIER

Différence d'activité physiologique
entre les formations isométriques du
galactose

C.R. Acad. Sc. 19 juillet 1954

P. FOURNIER

De l'action commune, oestrogène et
lipotrope, de la choline et du lacto-
se - C.R. Acad. Sc. 3 oct. 1955

E.O. GOLDSTEIN, J.M. ENNIS

Journ. of Ped. XXXIII p. 147-154
août 1948.

A. HOLZEL, G.M. KOMROWER

A study of the genetics of galactosaemia

Arch. of Dis. Child. XXX p. 155-159
avril 1955

M. JEUNE, A. CHARRAT, Y. LOAEC

Un cas de galactosémie du nourrisson
Réun. Lyonn. Péd. 13 juin 1954

M. JEUNE, A. CHARRAT, Y. LOAEC

Un cas de galactosémie du nourrisson
Pédiatrie IX p. 813-821 1954

G.M. KOMROWER

Amino-acidurie dans les cas de
galactosémie

Journ. Franco-Brit. Péd. Paris
26 juin 1952

W.H. LANGEWISCH, J.A. BIGLER

Disorders of glycogen metabolism
with special reference to glycogen
storage disease and galactosaemia
Pediatrics IX p. 263-279 mars 1952

H. LESTRADET

Existe-t-il une augmentation du
glucose cellulaire chez le diabétique.
Presse Méd. LXI p. 466-467 28 mars
1953

R. MOREAU, S. BONFILS, R. DEUIL, F.M. de
TRAVERSE, G. HADJISSOTIRIOU

L'épreuve de tolérance au glucose avec
dosage simultané de la glycémie et de
la pyruvicémie chez les diabétiques
La Presse Méd. LXI p.1379-80 24 oct.53

F. BILLECOURT

Oxydation du lactose en acide lacto-
bionique par des bactéries pathogènes
ou saprophytes (B. unitratium)
Soc. Fr. Microbiol. 3 fév. 1955

TABLE des MATIÈRES

- : -

Introduction	13
Première Partie :	
Etude bioclinique	17
Deuxième Partie :	
Etude physiopathologique	32
Conclusions	38
Bibliographie	40

- : -

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

